Münster i/W. 1934. No 63 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Wirkung von Atropin und Nikotin auf den Kohlehydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt von

Ferdinand Holl, Arzt
aus Odenkirchen (Rheinland)

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.

1934

Dekan: Professor Dr. Esch
Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Die vorliegenden Untersuchungen gelten der Frage, inwieweit sich die bekannten antagonistischen Wirkungen von Nikotin und Atropin auch am intermediären Stoffwechsel nachweisen lassen. Versuche in dieser Richtung liegen vor von A. Dahlhoff[1]) und von H. Schoene[2]), die Dehydrierungsreaktionen und den Sauerstoffverbrauch unter der Einwirkung der beiden Gifte untersucht haben. Zusammenfassend läßt sich zu diesen Versuchen sagen, daß die Gifte jedes für sich die Methylenblauentfärbung und den Sauerstoffverbrauch meist in umgekehrter Wirkungsrichtung beeinflussen — ein Beweis dafür, daß es sich dabei um zwei von einander unabhängige Stoffwechselleistungen der Zelle handelt.

Eine entgegengesetzte Wirkungsrichtung zwischen Atropin und Nikotin findet sich sehr ausgesprochen bei einer Reihe von Sauerstoff verbrauchenden Prozessen. So vor allem bei der Milchsäureoxydation in der Skelettmuskulatur, die durch Atropin gesteigert und durch Nikotin gehemmt wird, während die Glukoseverbrennung durch Herzmuskulatur durch Atropin gehemmt und durch Nikotin gesteigert wird. Bei den Dehydrierungsreaktionen ist eine gegensätzliche Wirkungsrichtung nur in bestimmten Konzentrationsbereichen nachweisbar, während häufig trotz ihres funktionellen Antagonismus beide Gifte die gleiche Wirkungsrichtung zeigen. Kombinationsversuche von Nikotin und Atropin wurden von beiden Untersuchern nur vereinzelt durchgeführt. Bei der Dehydrierung der Milchsäure fand Dalhoff eine Summation der Hemmung, die zum Wirkungsbilde beider Gifte gehört.

Die eigenen Versuche betreffen zunächst die Milchsäurebildung durch verschiedene Muskeln, und zwar sowohl die Milchsäurebildung aus den präformierten Kohlehydraten als nach Zusatz von Glukose und Glykogen. Die Versuchsanordnung war die von W. Haarmann[3]) ausgearbeitete. Verwandt wurden Atro-

---

[1]) A. Dahlhoff, Inaugural-Dissertation, Münster 1932.

[2]) H. Schoene, Inaugural-Dissertation, Münster 1932.

[3]) W. Haarmann, Biochem. Zeitschr. 255, 103, 1932; 255, 142, 1932. Weitere Literatur eben dort.

pinum hydrochlorikum (Merck) und Nikotin (Merck). Das stark alkalische Nikotin wurde mit Salzsäure neutralisiert. Die Versuchsansätze wurden in allen Fällen im Thermostaten bei einer Temperatur von 38° digeriert. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen in mg % des angewandten Gewebes umgerechnet.

Die Tabelle 1 gibt die Zusammenstellung sämtlicher Muskelversuche. Es wurde jeweils die Milchsäurebildung ohne Zusatz und nach Zusatz von Atropin und Nikotin allein und in ihrer Mischung in Konzentrationen von 10^{-3} und 10^{-4} verglichen. Da sich die einzelnen Muskelarten bei verschiedenen Tieren im Stoffwechsel nicht gleich verhalten, kamen verschiedene Arten von Muskeln zur Untersuchung.

Der besseren Uebersicht wegen sind in Tabelle 1a die Ergebnisse in folgender Weise dargestellt. Es wurde jeweils die unbeeinflußte Nachbildung der Milchsäure d. h. die Differenz zwischen dem Milchsäurewerte ohne Zusatz der Gifte und der präformierten Milchsäure als 100 angenommen und die Veränderungen unter der Einwirkung der Gifte in Prozenten berechnet.

Wenn wir zunächst die Ergebnisse im Ganzen überblicken, so ergibt sich für die Atropinwirkung folgendes Bild: Das Atropin hat in den Versuchen ohne Zusatz die Milchsäurebildung 12mal gesteigert und 1mal herabgesetzt, bei Glukosezusatz 11mal gesteigert, 2mal unbeeinflußt gelassen, 3mal herabgesetzt, bei Glykogenzusatz 13mal gesteigert und 1mal herabgesetzt. Das Nikotin hat in den Versuchen ohne Zusatz 10mal gesteigert und 2mal herabgesetzt, bei Glukosezusatz 12mal gesteigert und 4mal herabgesetzt, bei Glykogenzusatz 11mal gesteigert, 1mal unbeeinflußt gelassen und 2mal herabgesetzt. Die Kombination beider Alkaloide hat ohne Zusatz 10mal gesteigert und 3mal gehemmt, in den Glukoseversuchen 9mal gesteigert und 7mal gehemmt und in den Glykogenversuchen 11mal gesteigert, 1mal unbeeinflußt gelassen und 2mal gehemmt.

Diese gesamte Uebersicht, nach welcher Nikotin und Atropin im Grundsatz in der gleichen Richtung wirksam sind, und auch die Kombinationswirkung nur bei Glukosezusatz sich unterscheidet, gibt aber ein falsches Bild. Wie die Betrachtung der einzelnen Versuche zeigt, kommt die starke individuelle Verschiedenheit den vegetativen Giften gegenüber, die in ihrer Wirkung am intakten Organismus nach Stärke und Richtung bekanntlich überall in Erscheinung tritt, auch in dem ganz wechselnden Ausfall an verschiedenen Muskeln selbst auch der gleichen Tierart

Tabelle 1.

Nr.	Versuchs-anordnung	Milchsäure: mg %						Alkaloid-konzentration	Organ	Versuchstier
		direkt	Nullversuch	Kontroll-versuch	Atropin	Nikotin	+ Atropin Nikotin			
1	ohne Zusatz	194	573	573	612	640	458	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	194	573	432	525	850	518	2.10^{-4}		
	Glykogen	194	573	680	518	544	670	2.10^{-4}		
2	ohne Zusatz	320	405	405	550	445	440	2.10^{-4}	Muskel	Kan. neugeboren
	Glukose	320	405	530	585	450	553	2.10^{-4}		
3	ohne Zusatz	478	495	495	579	433	490	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	478	495	517	503	507	576	2.10^{-4}		
	Glykogen	478	495	950	890	882	910	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	478	495	495	541	433	540	2.10^{-3}		
	Glukose	478	495	517	593	525	525	2.10^{-3}		
	Glykogen	478	495	950	860	824	635	2.10^{-3}		
4	ohne Zusatz	303	501	501	558	528	516	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	303	501	546	459	522	426	2.10^{-4}		
	Glykogen	303	501	573	546	438	432	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	303	501	501	531	510	525	2.10^{-3}		
	Glukose	303	501	546	549	480	498	2.10^{-3}		
	Glykogen	303	501	573	546	501	429	2.10^{-3}		
5	ohne Zusatz	332	890	890	1 060	936	930	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	332	890	820	865	860	825	2.10^{-4}		
	Glykogen	332	890	1 060	950	978	972	2.10^{-4}		
6	ohne Zusatz	446	842	842	1 001	930	1 059	2.10^{-3}	Muskel	Kanin.
	Glukose	446	842	910	1 135	976	1 034	2.10^{-3}		
	Glykogen	446	842	1 405	1 580	1 338	1 570	2.10^{-3}		
7	ohne Zusatz	207	326	326	336	—	345	2.10^{-3}	Herz	Hund
	Glukose	207	326	862	666	666	634	2.10^{-3}		
	Glykogen	207	326	480	348	400	443	2.10^{-3}		
8	ohne Zusatz	266	272	272	388	332	326	2.10^{-3}	Zwerchfell	Hund
	Glukose	266	272	277	354	360	332	2.10^{-3}		
	Glykogen	266	272	577	388	277	272	2.10^{-3}		
9	ohne Zusatz	496	734	734	916	926	886	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	496	734	830	832	718	750	2.10^{-4}		
	Glykogen	496	734	898	858	930	796	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	496	734	734	900	836	950	2.10^{-3}		
	Glukose	496	734	830	736	744	690	2.10^{-3}		
	Glykogen	496	734	898	910	904	778	2.10^{-3}		
10	Glukose	637	1 150	1 213	1 168	1 136	1 120	2.10^{-4}	Brustmusk.	Taube
	Glykogen	637	1 150	1 700	1 615	1 546	1 583	2.10^{-4}		
11	Glukose	500	640	804	766	907	843	2.10^{-4}	Beinmusk.	Taube
	Glykogen	500	640	1 540	1 464	1 468	1 638	2.10^{-4}		
12	Glykose	382	410	517	431	598	526	2.10^{-4}	Beinmuskel	Taube
13	ohne Zusatz	526	758	758	740	852	742	2.10^{-4}	Muskel	Frosch
	Glukose	526	758	682	758	766	716	2.10^{-4}		
	Glykogen	526	758	832	876	818	872	$2\ 10^{-4}$		

Tabelle 1a

Nr.	Versuchsanordnung	Milchs.: mg % direkt	Milchs.: mg % Nullversuch	Differenzialmilchsäure mg % Kontrollversuch	Atropin	Nikotin	Atropin + Nikotin	Alkaloidkonzentration	Organ	Versuchstier
1	ohne Zusatz	194	573	—	+ 39	+ 67	−115	2.10^{-4}	Musk.	Frosch
	Glukose	194	573	−141	— 48	+277	— 55	2.10^{-4}		
	Glykogen	194	573	+107	— 55	— 29	+ 97	2.10^{-4}		
2	ohne Zusatz	320	405	—	+ 45	+ 40	+ 35	2.10^{-4}	Musk.	Kan.neugeboren
	Glukose	320	405	+125	+ 80	+ 45	—148	2.10^{-4}		
3	ohne Zusatz	478	495	—	+ 84	— 62	— 5	2.10^{-4}	Musk.	Frosch
	Glukose	478	495	+ 22	+ 8	+ 12	+ 81	2.10^{-4}		
	Glykogen	478	495	+455	+395	+387	+415	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	478	495	—	+ 46	— 62	+ 45	2.10^{-3}		
	Glukose	478	495	+ 22	+ 98	+ 30	+ 30	2.10^{-3}		
	Glykogen	478	495	+455	+365	+329	+140	2.10^{-3}		
4	ohne Zusatz	303	501	—	+ 57	+ 27	+ 15	2.10^{-4}	Musk.	Frosch
	Glukose	303	501	+ 45	— 42	+ 21	— 75	$2\ 10^{-4}$		
	Glykogen	303	501	+ 72	+ 45	— 63	— 69	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	303	501	—	+ 30	+ 9	+ 24	2.10^{-3}		
	Glukose	303	501	+ 45	+ 48	— 21	— 3	$2\ 10^{-3}$		
	Glykogen	303	501	+ 72	+ 45	0	— 72	2.10^{-3}		
5	ohne Zusatz	332	890	—	+170	+ 46	+ 40	2.10^{-4}	Musk.	Kanin.
	Glukose	332	890	— 70	— 25	— 30	— 65	2.10^{-4}		
	Glykogen	332	890	+170	+ 60	+ 88	+ 82	2.10^{-4}		
6	ohne Zusatz	446	842	—	+159	+ 88	+217	2.10^{-3}	Musk.	Kanin.
	Glukose	446	842	+ 68	+293	+134	+192	2.10^{-3}		
	Glykogen	446	842	+563	+738	+496	+728	2.10^{-3}		
7	ohne Zusatz	207	326	—	+ 50	—	+ 19	2.10^{-3}	Herz	Hund
	Glukose	207	326	+536	+340	+340	+308	2.10^{-3}		
	Glykogen	207	326	+154	+ 22	+ 74	+117	2.10^{-3}		
8	ohne Zusatz	266	272	—	+116	+ 60	+ 54	2.10^{-3}	Zwerchfell	Hund
	Glukose	266	272	+ 5	+ 82	+ 88	+ 60	2.10^{-3}		
	Glykogen	266	272	+ 5	+116	+ 5	0	2.10^{-3}		
9	ohne Zusatz	496	734	—	+182	+192	+152	2.10^{-4}	Musk.	Frosch
	Glukose	496	734	+ 96	+ 98	— 16	+ 16	2.10^{-4}		
	Glykogen	496	734	+164	+124	+196	+ 62	2.10^{-4}		
	ohne Zusatz	496	734	—	+166	+102	+216	2.10^{-3}		
	Glukose	496	734	+ 96	+ 2	+ 10	— 44	2.10^{-3}		
	Glykogen	496	734	+164	+176	+170	+ 44	2.10^{-3}		
10	Glukose	637	1 150	+ 63	+ 18	— 14	— 30	$2\ 10^{-4}$	Brustmusk.	Taube
	Glykogen	637	1 150	+550	+465	+396	+433	2.10^{-4}		
11	Glukose	500	640	+164	+126	−267	+203	2.10^{-4}	Beinmusk.	Taube
	Glykogen	500	640	+900	+824	+828	+998	2.10^{-4}		
12	Glukose	382	410	+107	— 21	+188	+116	2.10^{-4}	Beinmuskel	Taube
13	ohne Zusatz	526	758	—	— 18	+ 94	— 16	2.10^{-4}	Musk.	Frosch
	Glukose	526	758	— 76	0	+ 8	— 42	2.10^{-4}		
	Glykogen	526	758	+ 74	+118	+ 60	+114	2.10^{-4}		

zum Ausdruck. Wenn wir zunächst in jedem einzelnen Versuch die Wirkungsrichtung bei Atropin- und Nikotinzusatz allein betrachten, so finden wir dabei alle Möglichkeiten verwirklicht. In 69 Versuchen hat sowohl Atropin wie Nikotin die Milchsäure gesteigert und in 13 Versuchen haben beide gleichgerichtet die Milchsäure gehemmt; in 3 Versuchen hat Atropin die Milchsäure gehemmt und Nikotin die Milchsäurebildung gefördert und in 6 Versuchen hat Atropin die Milchsäure gefördert und Nikotin die Milchsäurebildung gehemmt. In diesen letzten Versuchen kann man erwarten, daß der gleichzeitige Zusatz beider Gifte zu einem antagonistischen Ausgleich führt und in den Erstgenannten bei gleicher Wirkungsrichtung der beiden Gifte zu einer synergischen Verstärkung. Die Ergebnisse beim gleichzeitigen Zusatz beider Gifte zeigen aber, daß dies keineswegs der Fall ist. Wir finden in einer Reihe von Fällen, aber verhältnismäßig selten, eine Aufhebung der Wirkung bei entgegengesetzter Wirkung der Alkaloide allein. Öfters finden wir eine Aufhebung der Einzelwirkungen trotz gleicher Wirkungsrichtung und ferner keine Aufhebung der Wirkung trotz entgegengesetzter Wirkungsrichtung. Zuweilen kommen bei gleicher Wirkungsrichtung und Wirkungsstärke der einzelnen Alkaloide additive oder substraktive Mischwirkungen zustande; in anderen Fällen hat man den Eindruck, daß aus der Mischung der Alkaloide die Wirkung eines der beiden allein durchschlägt. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Wirkungsrichtung bei einzelner Anwendung und Antagonismus bei gleichzeitiger Wirkung beider Gifte keineswegs miteinander in Einklang steht. Dies gilt für die Versuchsanordnung der ersten Versuchsreihe der in Tabelle I dargestellten Versuche, in der jeweils beide Gifte in gleichen Konzentrationen verwandt wurden. Wie die Erfahrung an zahlreichen anderen Giftbeeinflussungen intermediärer Stoffwechselvorgänge lehrt, liegt wohl die Erklärung darin, daß jeder fermentativen Reaktion eine für sie kennzeichnende Empfindlichkeit verschiedenen Giftkonzentrationen gegenüber zukommt. Gerade bei der verhältnismäßig einfachsten Reaktion der Milchsäurebildung aus Glukose kommt der Antagonismus am häufigsten vor, wie schon die Gesamtzusammenstellung zeigt, während bei der Milchsäurebildung aus den verschiedenen präformierten Milchsäurebildnern und aus Glykogen der Abbau eine längere Kette von Einzelreaktionen durchläuft, deren Beeinflussung durch die Gifte möglicherweise in der mannigfaltigsten Art den Gesamtverlauf des Abbaues bestimmt.

In den folgenden Versuchsreihen mußten deshalb die Einflüsse verschiedener Konzentrationen der einzelnen Gifte und ihrer Mischungen geprüft werden. Die Ergebnisse der Milchsäurebildung sind zunächst in Tabelle II und III zusammengestellt.

Tabelle 2

Skelettmuskel, Frosch

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		
	ohne Zusatz	Glukose-zusatz	Glykogen-zusatz
direkter Versuch	496	496	496
Nullversuch	734	734	734
Kontrollversuch	734	830	898
Atropin 2.10^{-4}	916	832	858
„ 2.10^{-3}	900	736	910
Nikotin 2.10^{-4}	926	718	930
„ 2.10^{-3}	936	744	904
Atropin 2.10^{-4} + Nikotin 2.10^{-4}	888	750	796
„ 2.10^{-3} + „ 2.10^{-3}	850	690	778
„ 2.10^{-4} + „ 2.10^{-3}	746	846	862
„ 2.10^{-3} + „ 2.10^{-4}	728	610	856

Die Versuche zeigen, daß bei bestimmten Mischungsverhältnissen verschiedener Konzentrationen in allen Fällen ein vollkommener Antagonismus der Nikotin- und Atropinwirkung verzeichnet werden kann. Dabei verhalten sich die Versuche ohne Zusatz anders als die Versuche, in denen Glukose oder Glykogen als Milchsäurebildner zugesetzt wurde. In den Versuchen ohne Zusatz tritt ein solcher Antagonismus ein, sowohl wenn eine niedrige Atropin- mit einer höheren Nikotinkonzentration zusammenwirkt, als auch in dem umgekehrten Falle. Bei den Glukoseversuchen wirkt eine niedrige Atropingabe und eine hohe Nikotingabe antagonistisch, während umgekehrt eine niedrige Nikotinkonzentration und eine hohe Atropinkonzentration zu einer verstärkten Hemmungswirkung führen. In den Glykogenversuchen verhalten sich wieder die beiden Mischungen ähnlich, indem sie beide die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch hemmen, während die Kombination gleicher Atropin- und Nikotinkonzentration eine wesentlich stärkere Hemmung machen, obwohl beide Alkaloide an sich allein die Milchsäurebildung kaum veränderten, bezw. nur leicht steigerten.

Tabelle 3

Skelettmuskel, Frosch

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %		
	ohne Zusatz	Glukose-zusatz	Glykogen-zusatz
direkter Versuch	526	526	526
Nullversuch	758	758	758
Kontrollversuch	758	682	832
Atropin $4{,}0.10^{-4}$ –	740	758	876
„ $3{,}6.10^{-4}$ + Nikot. $0{,}4.10^{-4}$	850	826	828
„ $2{,}8.10^{-4}$ + „ $1{,}2\,10^{-4}$	758	826	850
„ $2{,}0.10^{-4}$ + „ $2{,}0.10^{-4}$	742	716	872
„ $1{,}2.10^{-4}$ + „ $2{,}8.10^{-4}$	738	742	844
„ $0{,}4.10^{-4}$ + „ $3{,}6.10^{-4}$	890	832	874
– „ $4{,}0\,10^{-4}$	852	766	818

In der Tabelle 3 wird die Konzentrationsempfindlichkeit bei verschiedenen Mischungen noch anschaulicher. In den Versuchen ohne Zusatz ruft Atropin allein eine Hemmung hervor, Nikotin allein eine Förderung der Milchsäurebildung. Bei einem mittleren Mischungsverhältnis beider Gifte kommt es zu einem völligen Antagonismus. In den Glukoseversuchen wirken beide Gifte steigernd und in verschieden hohem Grade addieren sich die Steigerungen bei gleichzeitigem Zusatz. Auch hier findet sich eine Kombination mittlerer Konzentrationen, bei der der Milchsäurewert des Kontrollversuches nur wenig überschritten ist. Hier liegt also ein Fall vor, in dem trotz gleicher Wirkungsrichtung bei der gleichzeitigen Einwirkung der Gifte eine weitgehende Aufhebung der Wirkung zustandekommt.

Im Glykogenversuch, in dem Atropin die Milchsäurebildung steigert und Nikotin die Milchsäurebildung etwas hemmt, finden sich gleichfalls Konzentrationsgemische, die einen Antagonismus erkennen lassen.

Die Untersuchung der Milchsäurebildung allein bringt keinen klaren Einblick in das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels. Es war daher erforderlich, den Glykogenabbau und den Glukoseabbau in Bilanzversuchen genauer zu verfolgen.

Der Abbau des Glykogens erfolgt durch die verschiedenen diastatischen Fermente über nichtreduzierende sogenannte Zwi-

schenkohlehydrate zu reduzierenden Zuckern, die dann über die Veresterung mit Phosphorsäure in Triosen gespalten werden, aus denen dann z. T. Milchsäure entsteht. Das Glykogen wird in allen Geweben vollkommen abgebaut. Sehr verschieden ist aber der Anteil, der als Milchsäure wieder gefunden wird und der als reduzierender Zucker wieder gefunden wird. Beide sind bestimmbar und ihre Summe gibt zugleich einen Einblick in die Menge nichtreduzierender Zwischenkohlehydrate, die neben ihnen aus dem Glykogen entstanden sind.

In den folgenden Versuchen an Skelettmuskulatur wurde die Milchsäure und die reduzierenden Zucker, berechnet als Glukose, nach Glykogenzusatz bestimmt.

Tabelle 4

Skelettmuskel, Kaninchen.
Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %	Hexose mg %	Milchsäurezunahme mg %	Hexosezunahme mg %	Milchsäurezunahme + Hexosezunahme mg%
direkt	446	380	—	—	—
Nullversuch	842	261	—	—	—
Glykogen	1405	554	563	293	856
Glykogen + Atropin 2.10^{-3}	1580	502	738	241	979
„ + Nikotin 2.10^{-3}	1338	394	496	133	629
„ + Nikotin 2.10^{-3} + Atropin 2.10^{-3}	1570	466	728	205	933

Die Versuche zeigen, daß das Atropin die Milchsäurebildung erheblich steigert und die Zuckerbildung aus Glykogen hemmt. Die Summe beider liegt höher als im Kontrollversuch, woraus sich eine Steigerung des Glykogenabbaues zu niederen Abbauprodukten auf Kosten der nichtreduzierenden Kohlehydrate ergibt. Das Nikotin hemmt sowohl die Milchsäurebildung als auch besonders die Zuckerbildung aus Glykogen. Die Summe beider liegt erheblich unter dem Kontrollwert, woraus sich eine Hemmung des Abbaues der höheren Zwischenkohlehydrate ergibt. Bei der Kombination beider in den angewandten Mengenverhältnissen überwiegt bei der Milchsäurebildung die steigernde Atropinwirkung, während bei der Zuckerbildung eine Hemmung

eintritt, die zwischen den Werten der Einzelwirkung liegt. Die Gesamtsumme für Milchsäure und Zucker liegt noch oberhalb des Kontrollwertes. Es folgt daraus, daß der Atropinzusatz die Nikotinhemmung auf den Abbau der höheren Zwischenkohlehydrate aufgehoben hat.

Während der Skelettmuskel hauptsächlich aus Glykogen Milchsäure bildet und nicht aus Glukose, baut die Herzmuskulatur zwar gleichfalls Glykogen ab, aber ohne daß dabei eine erhebliche Steigerung der Milchsäurebildung eintritt. Stark erhöht sind dagegen die Zuckerwerte.

Tabelle 5

Herz, Hund.

Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %	Hexose mg %	Milchsäurezunahme mg %	Hexosezunahme mg %	Milchsäurezunahme + Hexosezunahme mg %
direkt	207	150	–	–	–
Nullversuch	326	284	–	–	–
Glykogen	480	1302	154	1010	1172
Glykogen + Atropin $2\ 10^{-3}$	348	1611	22	1327	1349
„ + Nikotin 2.10^{-3}	400	972	74	688	762
„ + Nikotin 2.10^{-3} + Atropin 2.10^{-3}	443	1002	117	718	835

In der Tabelle 5 sind Versuche zusammengestellt, die den Glykogenabbau durch Herzmuskulatur zum Gegenstande haben. Das Atropin hemmt sehr erheblich die Milchsäuremehrbildung und fördert die Zuckermehrbildung so stark, daß die Summe beider wesentlich über dem Kontrollwert liegt. Auch das Nikotin hemmt die Milchsäuremehrbildung, aber in geringerem Grade; dagegen ist die Zuckerbildung sehr erheblich gehemmt, so daß die Summe beider weit unter dem Kontrollwert liegt. Auch hier äußert also wieder das Nikotin seine Hemmungswirkung an dem Übergang von höheren, nichtreduzierenden Kohlehydraten zu den tieferen Abbaustufen. Bei der gleichzeitigen Einwirkung beider Gifte zeigt sich bei der Milchsäurebildung eine wesentlich geringere Hemmung, als sie durch jedes beider Gifte allein hervorgerufen wird, und bei der Zuckerbildung wird die Nikotinwirkung

etwas verringert. Die Summe beider ist größer als im Nikotinversuch, erreicht aber bei weitem nicht den Kontrollversuch; immerhin hat der Zusatz von Atropin, das für sich allein eine Verringerung der höheren, nicht reduzierenden Kohlehydrate bewirkt, auch hier die Hemmungswirkung des Nikotins antagonistisch beeinflußt. In den weiteren Versuchen wurde am Herzen des Schweins nochmals der Einfluß verschiedener Konzentrationen von Atropin und Nikotin auf den Glykogenabbau untersucht.

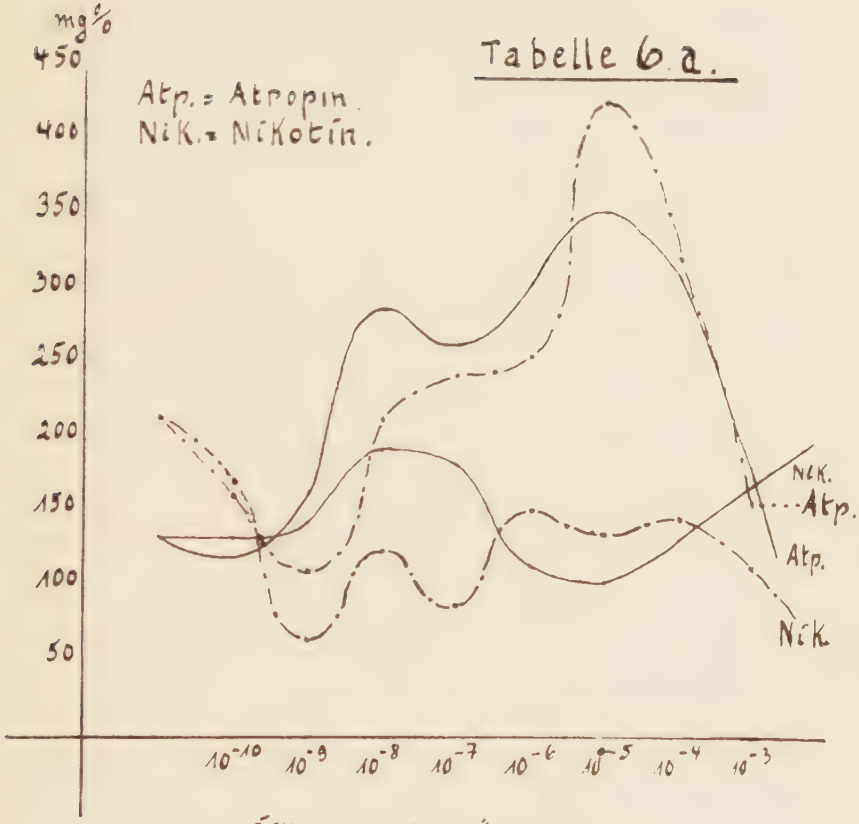
Tabelle 6

Herz, Schwein.
Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %	Hexose mg %	Differenz Milchs. mg. %	Differenz Hexose mg %	Milchsäure+Hexose mg %
direkt	421	—	—	—	—
Nullversuch	685	336	—	—	—
Glykogen	820	418	135	+82	217
Glykogen+Atropin 2.10^{-10}	806	378	121	+42	163
„ „ 2.10^{-9}	850	284	165	−52	113
„ „ 2.10^{-8}	972	266	287	−70	217
„ „ 2.10^{-7}	950	316	262	−20	245
„ „ 2.10^{-6}	992	286	307	−50	257
„ „ 2.10^{-5}	1040	410	355	+74	429
„ „ 2.10^{-4}	996	348	311	+12	323
„ „ 2.10^{-3}	855	326	170	−10	160
„ +Nikotin 2.10^{-10}	820	373	135	+37	172
„ „ 2.10^{-9}	830	256	145	−80	65
„ „ 2.10^{-8}	880	266	195	−70	125
„ „ 2.10^{-7}	872	238	187	−97	90
„ „ 2.10^{-6}	800	373	115	+37	152
„ „ 2.10^{-5}	792	366	107	+30	137
„ „ 2.10^{-4}	820	348	135	+12	147
„ „ 2.10^{-3}	860	296	175	−16	115

Die Tabelle 6 zeigt, wie stark die Wirkungsunterschiede zwischen hohen und niederen Konzentrationen sind und wie verschieden die Beeinflussung der Milchsäurebildung, der Zuckerbildung und der Summe beider durch die verschiedenen Konzentrationen sich darstellen. Bei beiden Giften wechseln Hemmungen und Förderungen miteinander ab, und wenn wir in Rechnung stellen, daß bei verschiedenen Tierarten, verschiedenen

Tabelle 6a.



——— = Differenzmilchsäure.

—·—·— = Milchsäure + Hexose.

Organen und sogar verschiedenen Individuen die Konzentrationsempfindlichkeit starke quantitative Abweichungen zeigen kann, so ergibt sich daraus die Erklärung für die scheinbare Regellosigkeit der in der ersten Tabelle zusammengestellten Versuche.

Die letzten beiden Versuchsreihen behandeln den Glukoseabbau durch Herzmuskel. Im Gegensatz zum Glykogen führt Glukose am Herzmuskel zu einer sehr erheblichen Steigerung der Milchsäurebildung. Aber es wird vielmehr Glukose abgebaut als der Milchsäuremehrbildung entspricht. Zu welchen Endprodukten dabei der Glukoseabbau geführt wird, ist unbekannt.

Tabelle 7

Herz, Hund.

Glukosezusatz: 1540 mg %.

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %	Hexose mg %	Milchsäurezunahme mg %	Glukoseabnahme mg %	$Q = \frac{\text{Milchsäurezunahme}}{\text{Glukoseabnahme}}$
direkt	207	150	—	—	—
Nullversuch	326	284	—	—	—
Glukose	862	981	536	843	0,63
Glukose + Atropin 2.10^{-3}	666	1282	340	542	0,63
„ + Nikotin 2.10^{-3}	666	1196	340	628	0,53
„ + Nikotin + Atropin . . 2.10^{-3}	634	1404	308	420	0,73

Das Atropin bewirkt eine hochgradige Hemmung sowohl der Milchsäurezunahme, als auch der Glukoseabnahme, so daß der Quotient aus Milchsäuremehrbildung und Glukoseschwund die normale Höhe behält. Die Atropinwirkung besteht also in einer verschlechterten Ausnutzung der zugesetzten Glukose. Sehr ähnlich wirkt Nikotin: Die Hemmung der Milchsäurebildung ist ebenso stark, die Hemmung des Glukoseabbaus etwas geringer als beim Atropin. Bei der gleichzeitigen Einwirkung verstärken sich die Hemmungswirkungen; und zwar besonders deutlich beim Zuckerabbau. Der Anteil des abgebauten Zuckers, der in Milchsäure überführt wird, ist also größer als im Kontrollversuch.

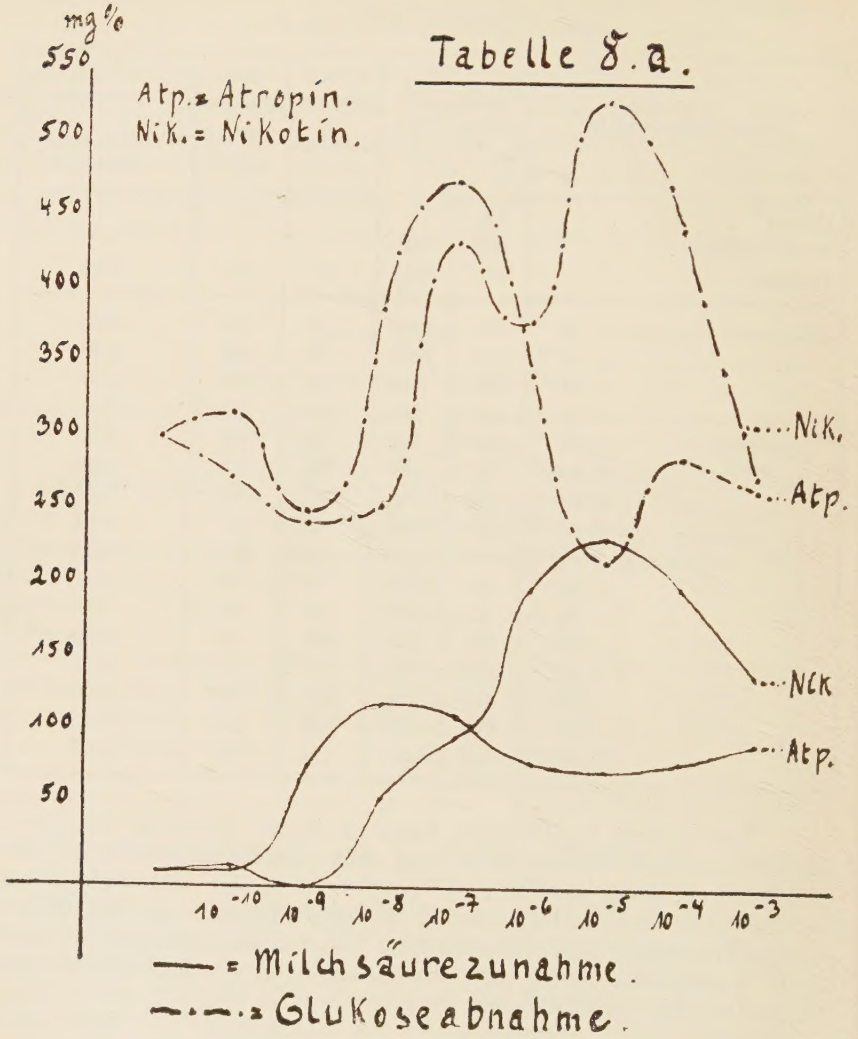
Tabelle 8

Herz, Schwein.

Glukosezusatz: 1000 mg %.

Versuchsanordnung	Milchsäure mg %	Hexose mg %	Milchsäurezunahme mg %	Glukoseabnahme mg %	$Q = \frac{\text{Milchsäurezunahme}}{\text{Glukoseabnahme}}$
direkt	421	–	—	–	–
Nullversuch	685	336	–	–	–
Glukose	695	1034	10	302	0,03
Glukose + Atropin 2.10^{-10}	695	1018	10	318	0,03
„ „ 2.10^{-9}	775	1084	80	252	0,03
„ „ 2.10^{-8}	815	948	121	388	0 32
„ „ 2.10^{-7}	810	861	115	475	0,31
„ „ 2.10^{-6}	780	990	85	346	0,24
„ „ 2.10^{-5}	775	1118	80	218	0,25
„ „ 2.10^{-4}	780	1048	85	288	0,37
„ „ 2.10^{-3}	792	1070	97	266	0,29
„ + Nikotin 2.10^{-10}	698	1060	13	276	0,36
„ „ 2.10^{-9}	685	1090	0	246	0,01
„ „ 2.10^{-8}	745	1080	60	256	—
„ „ 2.10^{-7}	785	900	100	436	0,20
„ „ 2.10^{-6}	884	958	199	378	0,21
„ „ 2.10^{-5}	920	806	235	530	0,50
„ „ 2.10^{-4}	886	894	201	442	0.42
„ „ 2.10^{-3}	828	1060	143	276	0,43

Die Tabelle 8 gibt einen Einblick in die Wirkung der Konzentrationsreihe beider Gifte auf den Glukoseabbau und die Milchsäurebildung am Herzen. Auch hier finden sich von jedem beider Gifte bei verschiedenen Konzentrationen gleiche Wirkungsrichtungen und verschiedene Wirkungsrichtungen. Auch diese Versuche machen die wechselnden Ergebnisse der ersten Versuchsreihe verständlich.


mg %
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
Tabelle 8.a.
Atp.= Atropin.
Nik.= Nikotin.
Nik.
Atp.
Nik
Atp.
10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5} 10^{-4} 10^{-3}
= Milchsäurezunahme.
= Glukoseabnahme.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen erkennen, wie verwickelt die Wirkungsweise jedes Giftes ist und wie wechselnde Empfindlichkeit besonders einzelne Stoffwechselvorgänge verschiedenen Giftkonzentrationen gegenüber zeigen. Durch das gleiche Gift werden in verschiedenen Konzentrationsbereichen jeder einzelne fermentative Vorgang gehemmt oder gefördert, und die Gesamtwirkung gibt dann ein auf den ersten Blick verwirrendes Bild. Wirken zwei Gifte von ähnlich kompliziertem Wirkungstypus nebeneinander ein, so kann es sowohl zur Aufhebung als auch zur Verstärkung der Gesamtwirkung kommen, je nachdem welche Konzentrationen zur gleichzeitigen Wirkung kommen. Im allgemeinen wird für die antagonistische Wirkung von Atropin gegen Nikotin — etwa am Herzen oder an der Skelettmuskulatur — das erstere in sehr viel höheren Konzentrationen wirksam, als das Nikotin. Die graphischen Darstellungen geben dafür zum Teil eine Erklärung. Von den untersuchten Abbauvorgängen ergibt sich ein klarer Antagonismus vor allem beim Glykogenabbau und zwar bei dem Übergang von den nichtreduzierenden Zwischenkohlehydraten zu Zucker und Milchsäure. Er wird durch Nikotin gehemmt, und die Nikotinhemmung durch Atropin aufgehoben. Je nach den einzelnen Organen und je nach den angewandten Konzentrationsverhältnissen geben die vorliegenden Untersuchungen noch eine Reihe von Einzelbeobachtungen, die die antagonistische Wirkung beider Gifte erklären können. Daneben stehen aber andere Einzelbeobachtungen, in denen die angewandten Konzentrationen keineswegs ihre Einzelwirkungen aufheben, sondern sie z. T. sogar verstärken.

Lebenslauf.

Am 1. September 1907 wurde ich zu Odenkirchen (Rheinland) geboren. Nach Besuch der Volksschule trat ich in das Paulinische Gymnasium zu Münster/Westf. ein. Dort erhielt ich Ostern 1927 das Zeugnis der Reife. Im Sommersemester 1927 ließ ich mich bei der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf. immatrikulieren. Im Juli 1929 bestand ich hier das Physikum und am 2. Dezember 1932 das medizinische Staatsexamen.